

PARTE 1 (COUNCIL DECISION 2002/813/EC)

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

Para marcar una o varias posibilidades, marque x o X en el espacio provisto como (.)

**A. Información de carácter general:**

**1. Detalles de la notificación**

<b>a) Estado miembro de la notificación:</b>	España
<b>b) Número de la notificación:</b>	B/ES/19/22
<b>c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:</b>	30/10/2019
<b>d) Título del proyecto:</b>	Estudio de fase 2 de talimogén laherparepvec en combinación con pembrolizumab en sujetos con melanoma en estadio IIIB a IVM1d irresecable/metastásico que han progresado con el tratamiento previo basado en anti-PD-1 (20180115)
<b>e) Período propuesto para la liberación:</b>	Inicio: 01/05/2020 ; Finalización : 31/12/2024

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Amgen B.V, NL, on behalf of Amgen Inc. (study sponsor)
-------------------------------------	--

**3. Definición de la OMG**

<b>a) Indíquese si el OMG es:</b>	Viroide	<input type="checkbox"/>
	Virus ARN	<input type="checkbox"/>
	Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
	Bacteria	<input type="checkbox"/>
	Hongo	<input type="checkbox"/>
	Animal	
	- mamíferos	<input type="checkbox"/>
	- insectos	<input type="checkbox"/>
	- peces	<input type="checkbox"/>
	- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum

|

y clase)

**b) Identidad del OMG (género y especie)**

Género: virus simple

Especie: talimogene laherparepvec es un recombinante de la cepa JS1 del virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) no mutado, con los genes ICP34.5 e ICP47 suprimidos y el hGM-CSF insertado.

**c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:**

En general, los virus ADN poseen una mayor estabilidad genética que los virus ARN. En primer lugar, el ADN es termodinámicamente más estable que el ARN; en segundo lugar, la replicación del ADN es un proceso mucho menos propenso a errores que la replicación del ARN; y en tercer lugar, existen más mecanismos en la célula huésped para la reparación de errores en el ADN que en el ARN.

La tasa de mutación global del VHS-1 es baja y se ha estimado en  $1,8 \times 10^{-8}$  mutaciones por nucleótido, por replicación genómica (Duffy et al., 2008).

Se espera que la estabilidad genética de talimogene laherparepvec in vivo sea la misma que la del VHS-1 no mutado. La estabilidad genética del talimogene laherparepvec en forma aislada (es decir, en ausencia de una coinfección diferente de la cepa de VHS-1) ha sido demostrada y continúa siendo monitoreada. La posibilidad de la creación de variantes genéticas estables con características no deseadas también se minimiza mediante el diseño de la construcción genética de talimogene laherparepvec.

No obstante, la recombinación genómica homóloga se puede producir de forma espontánea en la naturaleza entre los genomas virales de las cepas del VHS-1. Para que esto ocurra, es necesario que una célula (humana) sea infectada simultáneamente por dos cepas distintas.

Existe evidencia de que esto puede ser un suceso común en infecciones naturales con virus no mutado (Bowden et al, 2004, Norberg et al, 2006). Sin embargo, todas las cepas de HSV-1 que fueron investigadas y consideradas que potencialmente evolucionaron por este mecanismo permanecieron reconociblemente como HSV-1 en sus características familiares y de patogenicidad.

**4. ¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: BE, FR, DE, GR, NL, PT, SE (uso confinado: AT, PL, IT, GB)

**5. ¿Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la comunidad?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo:

Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	BE B/BE/15/BVW1 (study 265) B/BE/15/BVW2 (study 232) B/BE/16//BVW1 (study 318) B/BE/17/BVW2 (study 299) B/BE/14/BVW1 (Study 325)
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	FR B/FR/15/GT06 (study 325) B/FR/15/GT07 (study 266) B/FR/15/GT01 (study 264)
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	DE B/DE/14/PEI2133 (study 264) B/DE/14/PEI2194 (study 325) B/DE/16/PEI2623 (study 232) B/DE/17/PEI3191 (Study 299) B/DE/16/PEI2468 (Study 265)
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	GR Pending confirmation
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	HU B/HU/14/01 (325)
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	NL Pending confirmation
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	SE B/SE/14/EU-2014-000185-22 (study 265)
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	AT (CU), Pending confirmation
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	IT (CU), Pending confirmation
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	PL (CU) Pending confirmation
Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	GB (CU)

Estado miembro de la notificación Nº de Notificación	PT B/PT/16/03 (265) B/PT/16/01 (232)
---	--

**Utilice los siguientes códigos de país:**

*Austria: AT; Bélgica: BE; Alemania: DE; Dinamarca: DK; España: ES; Finlandia: FI; Francia: FR; Reino Unido: GB; Grecia: GR; Irlanda: IE; Islandia: IS; Italia: IT; Luxemburgo: LU; Países Bajos: NL; Noruega: NO; Polonia: PL; Portugal: PT; Suecia: SE*

**6. ¿Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la comunidad?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: Estados Unidos de América
- Número de la notificación: IND 12412
- Estado miembro de la notificación: Canadá
- Número de la notificación: EAU-741
- Estado miembro de la notificación: Sudáfrica
- Número de la notificación: 39.4 (2/11/314-5)
- Estado miembro de la notificación: Suiza
- Número de la notificación: Pendiente confirmación

**7. Resumen del posible impacto ambiental de la liberación de los OMG.**

El VHS-1 no mutado es un patógeno humano que se sabe que no está implicado en procesos ambientales. No respira y no interviene en los procesos de producción o descomposición primarios. En su forma de virión, no muestra ninguna actividad metabólica. No existen vectores indígenas conocidos del VHS-1 distintos de los seres humanos. No se ha notificado la presencia de elementos genéticos móviles naturales como provirus, transposones o plásmidos relacionados con el VHS-1. Las modificaciones genéticas realizadas para producir talimogene laherparepvec no afectan a su impacto ambiental.

**B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG**

**1. Identificación del organismo receptor o parental**

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro  (especifique el phylum y la clase)  
animal

Otros, (especifíquense):

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales):
Herpesvirales
ii) Género:
Virus simple
iii) Especie:
Virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1)
iv) Subespecie:
v) Cepa:



JS1 (número de entrada de la ECACC 01010209)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar:
VHS-1

**3. Distribución geográfica del organismo**

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí <input checked="" type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input checked="" type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input checked="" type="checkbox"/>
Boreal	<input checked="" type="checkbox"/>
Alpino	<input checked="" type="checkbox"/>
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>
Macaronésico	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) No	<input type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense):

Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales para las infecciones por el VHS-1 no mutado. Una infección no humana es rara, pero infección por el VHS-1 se ha comunicado en una variedad de especies incluyendo roedores, conejos, erizos y primates no humanos. En los informes de los casos disponibles, la infección se produjo posteriormente al contacto cercano con humanos activamente propagando el virus.

b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

no procede

#### 5. (a) Técnicas de detección:

El diagnóstico de la infección por VHS-1 normalmente se realiza a partir de la aparición de lesiones y de los antecedentes del paciente. No obstante, si el patrón clínico de las lesiones no es específico del VHS, su diagnóstico se puede realizar mediante cultivo vírico, reacción en cadena de la polimerasa (RCP), detección de antígeno vírico, prueba de Tzanck o serología.

**(b) Técnicas de identificación:**

Consulte el apartado 5(a). La RCP es el método más sensible para identificar el VHS-1 (especificidad del 99% para el VHS-1; Whitley et al., 1998).

**6. ¿Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

El virus del herpes simple de tipo 1 no mutado se clasifica en el grupo de riesgo 2 de la Unión Europea (UE) de conformidad con la Directiva 2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. Un agente biológico del grupo de riesgo 2 se define en la UE como "un agente patógeno que pueda causar una enfermedad en el hombre y pueda suponer un peligro para los trabajadores; es poco probable que se propague a la colectividad; existen generalmente una profilaxis o un tratamiento eficaces".

**7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?**

Sí (X) No (.) No se sabe (.)

En caso afirmativo:

**(a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?**

Humanos (X)  
 Animales (.)  
 Plantas (.)  
 Otros (.)

**(b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.**

Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales para las infecciones por el VHS-1 no mutado. Una infección no humana es rara, pero infección por el VHS-1 se ha comunicado en una variedad de especies incluyendo roedores, conejos, erizos y primates

no humanos. En los informes de los casos disponibles, la infección se produjo posteriormente al contacto cercano con humanos activamente propagando el virus.

El período de incubación de la infección bucolabial por VHS-1 dura de 2 a 12 días, con un promedio de 4 días (Miller y Dummer, 2007).

Se pueden producir las enfermedades mediadas por el VHS-1 no mutado siguientes: herpes labial/úlceras bucales; panadizo herpético; infecciones oculares; encefalitis; herpes genital.

El VHS-1 también viaja hasta los ganglios sensoriales, donde se establece la latencia. Las infecciones orales por VHS-1 se reactivan a partir de los ganglios sensoriales del trigémino y afectan a las mucosas faciales, orales, labiales, orofaríngeas y oculares (Usatine y Tinitigan, 2010).

Las infecciones recurrentes pueden aparecer por varios estímulos, como estrés, fiebre, exposición a la luz solar, temperaturas extremas, radiación ultravioleta, inmunosupresión o traumatismos. El virus permanece latente durante un tiempo variable. Cuando se reactiva, la duración de los síntomas es más corta y los síntomas son menos graves (Usatine y Tinitigan, 2010).

La infección neonatal por VHS causa una morbilidad y una mortalidad significativas a pesar de los significativos avances en el tratamiento (revisado en Kimberlin, 2004; Thompson y Whitley, 2011). La tasa estimada actual de aparición de enfermedad neonatal por VHS en los Estados Unidos es de aproximadamente 1 por cada 3.200 partos. Las infecciones por VHS en recién nacidos se pueden clasificar en tres patrones que se dan con prácticamente la misma frecuencia: *enfermedad diseminada* por distintos órganos viscerales como pulmones, hígado, glándulas suprarrenales, piel, ojos y cerebro; *enfermedad del sistema nervioso central* (SNC), con o sin lesiones cutáneas; y *enfermedad limitada a la piel, los ojos y la boca*. La enfermedad diseminada y la enfermedad limitada a la piel, los ojos y la boca se presentan antes, normalmente entre los 10 y 12 días de vida, mientras que la enfermedad del SNC se presenta durante la segunda o tercera semana de vida. Desde la aparición de la terapia antivírica, el pronóstico del VHS neonatal ha mejorado. Antes de la aparición de la terapia antivírica, el 85% de los pacientes con enfermedad por VHS diseminada y el 50% de los pacientes con enfermedad del SNC morían en el plazo de 1 año. Con el uso de altas dosis de aciclovir, la mortalidad a los 12 meses se ha reducido hasta el 29% en la enfermedad neonatal por VHS



## 9. Capacidad de supervivencia

### (a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo:

(i)	Endosporas	(.)
(ii)	Quistes	(.)
(iii)	Esclerocios	(.)
(iv)	Esporas asexuales (hongos)	(.)
(v)	Esporas sexuales (hongos)	(.)
(vi)	Huevos	(.)
(vii)	Pupas	(.)
(viii)	Larvas	(.)
(ix)	Otras (especifíquense)	No procede

### (b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

El VHS-1 no mutado sobrevive en el medio ambiente como una infección persistente en las especies huésped (humanos) o como una infección latente en el núcleo de algunas células infectadas (principalmente las neuronas del ganglio del trigémino), donde puede permanecer inactivo indefinidamente, o bien reactivarse dando lugar a la secreción de virus y a veces (aunque no siempre) a síntomas clínicos.

Fuera del huésped, el VHS-1 es un virus envuelto que es sensible y que se inactiva rápidamente mediante inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) y con desinfectantes (disolventes lipídicos y detergentes suaves). No forma estructuras de supervivencia y su supervivencia fuera del organismo huésped se limita a cortos períodos de tiempo (Chayavichitsilp et al., 2009).

## 10. (a) Vías de diseminación:

El modo de transmisión del VHS-1 no mutado es a través del contacto directo con secreciones infectadas o membranas mucosas/piel con lesiones de un paciente asintomático o sintomático que esté propagando el virus (Jerome y Morrow, 2007; Chayavichitsilp, 2009; Whitley, 2006). El VHS-1 también se puede transmitir a través de gotitas respiratorias (Whitley, 2006).

### (b) Factores que afectan a la diseminación:

Consulte el apartado 10(a).

**11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)**

La cepa parental del VHS-1 utilizada en la construcción de talimogene laherparepvec se denominó JS1. Esta cepa era una nueva cepa aislada extraída de un individuo sano y posteriormente depositada (número de entrada de la ECACC 01010209). No existen modificaciones genéticas anteriores de esta cepa del VHS-1.

### C. Información sobre la modificación genética

#### 1. Tipo de modificación genética

- |       |                                  |     |
|-------|----------------------------------|-----|
| (i)   | Inserción de material genético   | (X) |
| (ii)  | Eliminación de material genético | (X) |
| (iii) | Sustitución de una base          | (.) |
| (iv)  | Fusión celular                   | (.) |
| (v)   | Otro (especifíquese)             |     |

#### 2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado que se pretende obtener con la modificación es suprimir funcionalmente las dos copias del gen ICP34.5 y el gen ICP47 del esqueleto vírico del VHS-1 no mutado (cepa JS1) e insertar un casete de expresión que codifica el gen del factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos humano (hGM-CSF) en ambas regiones del gen ICP34.5. La estrategia terapéutica prevista es producir un efecto oncolítico directo mediante replicación del virus dentro del tumor y la inducción de una respuesta inmune antitumoral, mejorada por la expresión local del hGM-CSF.

#### 3. (a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí (.) No (X)

No existe ningún vector genético móvil en talimogene laherparepvec. Se utilizaron vectores transportadores (plásmidos) para construir el virus recombinante, que posteriormente se purificó en placa.

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

#### (b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí (.) No (X)

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

#### 4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente:

##### (a) Tipo de vector

Plásmido (.)



Bacteriófago (.)  
 Virus (.)  
 Cósmido (.)  
 Elemento de transposición(.)  
 Otros (especifíquense):

**(b) Identidad del vector:**

**(c) Gama de organismos huéspedes del vector:**

**(d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable:**

Sí (.) No (.)

Resistencia a los antibióticos (.)  
 Otras (especifíquense):

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

**(e) Fragmentos constituyentes del vector**

**(f) Método de introducción del vector en el organismo receptor**

(i) Transformación (.)  
 (ii) Electroporación (.)  
 (iii) Macroinyección (.)  
 (iv) Microinyección (.)  
 (v) Infección (.)  
 (vi) Otros (especifíquense):

**5. Si las repuestas a B.3(a) y (b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?**

(i) Transformación (.)  
 (ii) Microinyección (.)  
 (iii) Microencapsulación (.)  
 (iv) Macroinyección (.)  
 (v) Otros (especifíquense): Recombinación homóloga

**6. Información sobre el fragmento de inserción:****(a) Composición del fragmento de inserción:**

El casete de expresión del hGM-CSF contiene un promotor inmediato-temprano del citomegalovirus humano (hCMV IE), el gen del hGM-CSF y una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (bGH polyA).

**(b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:**

La secuencia del promotor hCMV IE se derivó de pcADN3, un plásmido comercial de Invitrogen.

Se obtuvo un clon de IMAGEN del gen del hGM-CSF del Human Genome Mapping Project Resource Centre (HGMP-RC), Reino Unido.

La señal de la bGH polyA se derivó del pcADN3, un plásmido comercial de Invitrogen.

**(c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:**

El promotor del hCMV se utiliza para activar la expresión del gen del hGM-CSF.

El hGM-CSF aumenta la respuesta inmune a los antígenos tumorales liberados, ya que ayuda a la diferenciación y a la proliferación de precursores de células dendríticas dentro y alrededor del tumor inyectado.

La señal de la bGH polyA facilita el transporte y la estabilidad de ARNm del hGM-CSF.

**(d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:**

- En un plásmido libre
- Integrado en el cromosoma
- Otros (especifíquese): Integrado en el genoma del VHS-1

**(e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?**

Sí  No

En caso afirmativo, especifíquese:

**D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)**

La información siguiente hace referencia al organismo del que procede el gen insertado (hGM-CSF).

**1. Indíquese si es:**

- Viroide (.)
  - Virus ARN (.)
  - Virus ADN (.)
  - Bacteria (.)
  - Hongo (.)
  - Animal
    - mamíferos (X) Humanos
    - insectos (.)
    - peces (.)
    - otro animal (.)
- (especifique el phylum y la clase):  
Otros (especifíquense):

**2. Nombre completo**

- (i) Orden y taxón superior (animales): Primate
- (ii) Familia (plantas): ...
- (iii) Género: Homo
- (iv) Especie: Homo Sapiens
- (v) Subespecie: Homo Sapiens Sapiens
- (vi) Cepa: ...
- (vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
- (viii) Patovar: ...
- (ix) Nombre vulgar: Humanos

**3. ¿Es el organismo, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?**

- Sí (.) No (X) No se sabe (.)
- En caso afirmativo, especifíquese:

**(a) ¿Para cuál de los organismos siguientes? No procede.**

- Humanos (.)
- Animales (.)
- Plantas (.)
- Otros (.)

**(b) ¿Están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?**

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:

**4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?**

Sí (.)                      No (X)

En caso afirmativo, especifíquese:

**5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?**

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)

## E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

### 1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

**(a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?**

Sí (.) No (X) No se sabe (.)  
Especifíquese:

**(b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?**

Sí (X) No (.) No se sabe (.)  
Especifíquese:

La proteína ICP34.5 del VHS-1 normalmente fomenta la neurovirulencia, ya que permite que el virus se replique en células no divisibles como las neuronas. Ambas copias del ICP34.5 se suprimen funcionalmente de talimogene laherparepvec para evitar que el virus se replique de forma eficaz en las células no divisibles.

**(c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?**

Sí (X) No (.) No se sabe (.)  
Especifíquese:

La supresión funcional del ICP34.5 en talimogene laherparepvec reduce significativamente la capacidad del virus de replicarse en células no divisibles.

**(d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?**

Sí (X) No (.) No se sabe (.)  
Especifíquese:

La supresión funcional del ICP34.5 en talimogene laherparepvec reduce significativamente la virulencia en comparación con el VHS-1 no mutado. Por tanto, talimogene laherparepvec se atenúa significativamente en las células normales. Por consiguiente, la toxicidad mediada por virus es probable que sea mínima.

Se han utilizado ampliamente sin incidentes cepas del VHS-1 sin ICP34.5 en una gran variedad de modelos animales y también en varios ensayos clínicos en humanos.

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Se espera que talimogene laherparepvec tenga la misma estabilidad genética que el VHS-1 no mutado, es decir, que sea estable en aislamiento pero que tenga un potencial de recombinación similar al de otros virus del VHS-1 si infectan simultáneamente la misma célula (humana).

Se ha demostrado la estabilidad genética de talimogene laherparepvec en aislamiento (es decir, en ausencia de una cepa coinfectante diferente del VHS-1) y se sigue investigando.

Una variante genética de aparición espontánea de talimogene laherparepvec requeriría un acontecimiento de recombinación inicial que llevara a crear una variante genética propia. Es poco probable que un virus no mutado se encuentre en el mismo tejido que talimogene laherparepvec en los sujetos, ya que este último se inyecta directamente en las células tumorales y no puede propagarse eficazmente por el tejido normal, mientras que el VHS-1 preexistente se encuentra en los tejidos de la mucosa o en los ganglios neuronales del paciente. La posibilidad de crear variantes genéticas estables con características imprevistas también se minimiza gracias al diseño de la construcción genética de talimogene laherparepvec.

## 3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)

(a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?

Humanos (.)  
 Animales (.)  
 Plantas (.)  
 Otros (.)

(b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

#### **4. Descripción de los métodos de identificación y detección**

##### **(a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:**

Las mismas técnicas usadas para detectar el organismo parental pueden utilizarse para detectar talimogene laherparepvec.

El cultivo vírico (ensayo con placas; Dulbecco, 1952) se puede utilizar para detectar talimogene laherparepvec y VHS-1 no mutado en hisopos u otras muestras, aunque este ensayo solo detecta virus vivos y no distingue entre talimogene laherparepvec y el VHS-1 no mutado.

Se ha desarrollado un ensayo mediante RCPc que se puede utilizar para detectar específicamente talimogene laherparepvec.

##### **(b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:**

En el ensayo clínico propuesto (20140318), únicamente se utilizará RCPc y DICT<sub>50</sub> (anteriormente descrito) en la detección e identificación de talimogene laherparepvec en muestras humanas específicas, tal como se define en el protocolo del ensayo clínico.

## F. INFORMACIÓN RELACIONADA CON LA LIBERACIÓN

### 1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado)

El objetivo de la liberación es realizar un estudio de fase 2, abierto, de un solo brazo y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de talimogene laherparepvec en combinación con pembrolizumab después de la progresión de la enfermedad en la terapia previa con aint-PD-1, en melanoma metastásico en estadio IIIB a **IVM1d** irresecable o terapia previa anti-PD-1 en el contexto adyuvante (protocolo 20180115).

### 2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

El lugar de liberación será un centro médico autorizado para llevar a cabo el ensayo clínico.

### 3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

#### (a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

Los centros participantes en España son los siguientes:

Nombre de centro	Dirección
Hospital Universitario Madrid Sanchinarro	Oña, 10 28050 Madrid
Hospital Universitari Vall d'Hebron	Paseo de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona
Onkologikoa	Paseo del Doctor Jose Beguiristain 121, 20014, San Sebastián
Hospital Universitario La Paz	Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria	Campus Universitario Teatinos s/n 29010, Málaga



- (b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):**
  - (i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):**
  - (ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):**

El tamaño de cada centro variará, pero es importante tener en cuenta que se prevé que la contaminación del centro en el que se realiza la administración sea mínima, siempre que se adopten las precauciones adecuadas.

- (c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:**

Dada la naturaleza de la administración del producto directamente en los tumores del sujeto y los procedimientos de tratamiento de residuos, se prevé que la exposición de biotopos significativos, áreas protegidas y reservas de agua potable sea mínima. Dado que los seres humanos son los únicos huéspedes naturales para el VHS-1 no mutado sin vector conocido, la proximidad a otros biotopos no supone un problema. Las modificaciones genéticas realizadas en el virus parental durante la construcción de talimogene laherparepvec no afectan a su selectividad de las especies huéspedes.

La estabilidad de talimogene laherparepvec en el medio ambiente tampoco difiere de la del VHS-1 no mutado, y perderá rápidamente la viabilidad fuera de las especies objetivo.

- (d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:**

Dado que los seres humanos son los únicos huéspedes naturales para las infecciones por el VHS-1 no mutado sin vector conocido, la proximidad a otra flora y fauna no supone un problema.

#### **4. Método y amplitud de la liberación**

- (a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:**

Se suministrarán viales con 1,15 mL de talimogene laherparepvec a las farmacias de los centros de estudio en dos concentraciones: 10<sup>6</sup> UFP/mL o 10<sup>8</sup> UFP/mL.

El volumen máximo de talimogene laherparepvec administrado a cualquier dosis es de hasta 4,0 mL para cualquier lesión individual. La dosis máxima para cualquier tratamiento individual es de hasta 4,0 mL.

**(b) Duración de la operación:**

Se espera que el proceso de administración completo lleve 2 horas, desde la preparación de la jeringa de dosificación, hasta completar el procedimiento de inyección.

**(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:**

Todo el personal de los centros involucrados estará capacitado con las mejores prácticas de bioseguridad que se aplicarán para el almacenamiento y durante la preparación en la farmacia, el transporte a la sala de administración, las precauciones durante la administración y la eliminación de cualquier desecho biológico. Dicha capacitación implica, entre otros, usar ropa protectora adaptada, guantes y gafas, la presencia constante de un kit para derrames y la descontaminación de los desechos antes de su eliminación.

Talimogene laherparepvec se suministrará directamente a los centros dónde se llevará a cabo el estudio y se mantendrán los registros / trazabilidad apropiados de los envíos de acuerdo con los requisitos de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

**5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.)**

Las condiciones ambientales que pueden afectar la supervivencia del talimogene laherparepvec fuera del huésped, son la temperatura, el pH y la humedad ambiental, como en el caso del VHS-1 no mutado.

**6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG, si los hubiera, específicamente relacionados con las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana.**

La biodistribución y la eliminación del talimogene laherparepvec administrado por vía intralesional se están investigando en un estudio de melanoma. Los resultados del estudio en 60 pacientes muestran que el ADN de talimogene laherparepvec se detectó en concentraciones transitorias y bajas en sangre en el 98% de los pacientes y en la orina en el 32% de los pacientes. Se detectó ADN de Talimogene laherparepvec en hisopos de lesiones inyectadas en el 100% de los pacientes. Sin embargo, solo el 12% de los pacientes dieron positivo para el virus infeccioso mediante el ensayo TCID50, todos dentro de los 8 días posteriores a la administración del tratamiento. El diecinueve por ciento de las muestras del exterior del apósito oclusivo dio positivo para el ADN de talimogene laherparepvec, pero ninguna dio positivo por la presencia de virus infeccioso. Entre las muestras de mucosa oral, solo el 1% de la muestra tenía ADN detectable de talimogene laherparepvec durante el estudio, pero las muestras no dieron positivo en cuanto a

la presencia de virus infeccioso. Ninguna muestra de la mucosa oral o región anogenital tenía ADN detectable de talimogene laherparepvec después del final del tratamiento.

En función del bajo nivel observado de diseminación del virus y la naturaleza atenuada de talimogene laherparepvec, la probabilidad de infección persistente o sistémica de los pacientes y el personal de atención médica se considera baja. Si esto ocurriera, no se espera que ninguna manifestación clínica significativa sea evidente ya que no se han observado efectos en el tejido no tumoral en pacientes tratados con talimogene laherparepvec.

**G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental**

**1. Nombre del organismo objeto de investigación (si procede)**

(i)	Orden y taxón superior (animales):	Primate
(ii)	Familia (plantas):	...
(iii)	Género:	Homo
(iv)	Especie:	Homo Sapiens
(v)	Subespecie:	Homo Sapiens Sapiens
(vi)	Cepa:	...
(vii)	Cultivar/línea de reproducción:	...
(viii)	Patovar:	...
(ix)	Nombre vulgar:	Humanos

**2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede)**

Talimogene laherparepvec ha sido diseñado para replicarse selectivamente en tumores, matar las células tumorales mediante lisis vírica y posteriormente propagarse por el tumor y llevar a cabo la lisis de las células tumorales. Además, la oncolisis de las células tumorales mediante talimogene laherparepvec también libera y expone una gran variedad de antígenos para iniciar una respuesta inmune sistémica, lo que aumenta con la expresión de una proteína estimuladora inmune, el hGM-CSF del virus. Se prevé que los antígenos tumorales liberados sean captados por las células presentadoras de antígeno (CPA), que los conducirán hasta los ganglios linfáticos y estarán presentes en las células T, lo que induce una respuesta inmune. El hGM-CSF aumenta la actividad de las CPA y mejora las respuestas inmunes. Está previsto que esta respuesta inmune proporcione un efecto antitumoral sistémico, como la reducción de los tumores que no entran en contacto directo con talimogene laherparepvec, la reducción de la enfermedad micrometastásica y la protección contra futuras recaídas.

**3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente**

Talimogene laherparepvec es una versión atenuada del VHS-1, modificada para que la replicación se produzca de forma selectiva en las células tumorales de la población humana objetivo, por lo que es autolimitante. Al igual que con el VHS-1 no mutado, no se sabe si coloniza otras especies ni si existen otras especies conocidas que sean portadoras o vectores en condiciones naturales.

Una considerable cantidad de literatura indica que el VHS-1 suprimido para ICP34.5 se ha utilizado ampliamente sin incidentes en animales y humanos.

**4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor, un carácter más invasivo, etc.?**

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)

Especifíquese:

Talimogene laherparepvec se ha modificado para que la replicación se produzca de forma selectiva en las células tumorales de la población humana objetivo, por lo que es autolimitante.

**5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido**

Ningún ecosistema y hábitat son objetivo del uso de talimogene laherparepvec. No se espera que los ecosistemas y hábitats se vean afectados, debido a la naturaleza humana obligada del virus y su rápida inactivación fuera del huésped.

**6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG**

- (i) Orden y taxón superior (animales): ...
- (ii) Familia (plantas): ...
- (iii) Género: ...
- (iv) Especie: ...
- (v) Subespecie: ...
- (vi) Cepa: ...
- (vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
- (viii) Patovar: ...
- (ix) Nombre vulgar: ...

**7. Probabilidad de intercambio genético en vivo**

**(a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:**

Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales para las infecciones por el VHS-1 no mutado. No se prevé la transferencia a ningún otro organismo.

Por consiguiente, la transferencia de material genético se limita a la transferencia víricamente mediada (no integradora) del ADN vírico entre seres humanos y, en teoría, al intercambio genético entre dos cepas del VHS-1 no mutado mediante recombinación homóloga, lo que solo puede ocurrir si las células humanas se infectaron simultáneamente con ambas cepas.

**(b) De otros organismos al OMG:**

Altamente improbable: Consulte el apartado G.7(a) anterior.

**(c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:**

La construcción genética de talimogene laherparepvec está diseñada de tal manera que el gen insertado se encuentra en la región de las supresiones del ICP34.5. Por tanto, la restauración del ICP34.5 causará una supresión simultánea del fragmento de inserción del hGM-CSF (y viceversa). Se considera que cualquier estable (homocigoto) producido de esta manera supondrá un mayor peligro que la propia coinfección por VHS-1 no mutado.

**8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG y sobre su repercusión ecológica, llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)**

Talimogene laherparepvec es una versión atenuada del VHS-1 no mutado. Las modificaciones genéticas no afectan a su gama de huéspedes natural, que está restringida a los seres humanos.

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre la transmisión de talimogene laherparepvec entre seres humanos, ya que estos estudios no serían éticos.

**9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)**

No se conocen o no se han previsto.

## **H. Información sobre el seguimiento**

### **1. Métodos de seguimiento de los OMG**

Se realizará un seguimiento de los efectos directos e indirectos de talimogene laherparepvec en los sujetos mediante las evaluaciones clínicas que se definen en el protocolo del ensayo clínico. Los investigadores del estudio realizarán un seguimiento de los sujetos durante todo el tratamiento y notificarán los efectos adversos a Amgen Global Safety según los requisitos establecidos en el protocolo.

Amgen llevará a cabo un programa de vigilancia para ayudar a evaluar cualquier riesgo potencial para terceros tras el tratamiento de los sujetos con talimogene laherparepvec.

### **2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema**

Como los seres humanos son los únicos huéspedes naturales para las infecciones por el VHS-1 no mutado, no se considera necesario planear para hacer seguimiento de otros organismos.

### **3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos**

Consulte el apartado E.4.

### **4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)**

No procede

### **5. Duración del seguimiento**

Se realizará un seguimiento mientras el sujeto participe en el estudio, incluido un período de seguimiento de seguridad, tal como se define en el protocolo del estudio, tras la interrupción permanente del estudio.

### **6. Frecuencia del seguimiento**

Se realizarán evaluaciones clínicas de acuerdo con el programa predefinido que se detalla en el protocolo del estudio. En cada visita, se debe preguntar al sujeto si conoce cualquier posible exposición o acontecimiento que se haya podido producir entre sus contactos cercanos.

El investigador es el responsable de garantizar que todos los SAE y AE observados por él o notificados por el sujeto que se produzcan después de firmar el consentimiento informado hasta un período predefinido posterior a la última dosis de la medicación del estudio se registran en la historia clínica del sujeto y se envían a Amgen. Cualquier SAE debe enviarse a Amgen en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.



## **I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos**

### **1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

No será necesario tratar las instalaciones del centro del estudio después de su uso, siempre que se sigan las precauciones de manipulación recomendadas al administrar el producto o en caso de derramamientos y roturas accidentales. Sin embargo, las superficies de trabajo deben descontaminarse con un desinfectante químico con capacidad viricida tras la preparación y la administración de talimogene laherparepvec.

### **2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

Consulte el apartado I.3.(b).

### **3. (a) Tipo y cantidad de residuos producidos**

Los residuos generados por la administración intralesional de talimogene laherparepvec se limitan a:

- Viales y agujas usados.
- Hisopos y elementos utilizados para limpiar la zona de inyección.
- Vendajes usados aplicados a las zonas de inyección.
- Equipo de protección personal utilizado en el punto de administración y al reemplazar o retirar el apósito utilizado.

Los viales con 1,15 ml de talimogene laherparepvec suministrados a las farmacias se proporcionarán en dos concentraciones:  $10^6$  UFP/ml o  $10^8$  UFP/ml.

La dosis máxima total posible para un paciente individual es de hasta 8 ml (u 8 viales) por tratamiento. Basándose en una duración de tratamiento de 9 meses, se requerirá un máximo total de 88 viales por sujeto.

Cada administración generará los residuos máximos posibles mencionados más arriba.

### **3. (b) Tratamiento de residuos**

Talimogene laherparepvec es sensible a la inactivación por una gran variedad de métodos físicos y químicos habitualmente disponibles (consulte el apartado F.4.(c)).

Como talimogene laherparepvec se administrará en un centro médico, todos los residuos asociados se deberán desechar de conformidad con la práctica estándar sobre eliminación de residuos médicos. Los residuos se eliminarán como residuos biosanitarios especiales.

El folleto informativo que se proporciona a cada sujeto indica que los vendajes sucios deben desecharse por medio del centro de estudio en su próxima visita programada. Se proporcionan al sujeto más vendajes, guantes desechables y bolsas con cierre e instrucciones específicas que se deben seguir para minimizar el riesgo de exposición accidental en el medio ambiente.

**J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia****1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista**

El único organismo que puede actuar como un mecanismo de propagación de talimogene laherparepvec son los seres humanos, ya que los seres humanos son los únicos huéspedes naturales para las infecciones por el VHS-1 no mutado y no se conocen ser zoonóticos o zoonótico reversos en condiciones naturales.

En el caso poco probable de que talimogene laherparepvec se transmita a un receptor humano no deseado, el paciente afectado puede tratarse con tratamientos antivíricos aprobados, como aciclovir, si está clínicamente indicado para aliviar los síntomas de la infección primaria y las posibles recurrencias (si se considera necesario). Se pueden mitigar nuevas propagaciones del virus con materiales educativos que permitan tomar conciencia de la infección y conocer las medidas de prevención que se pueden adoptar para prevenir la transmisión a las personas cercanas.

Cualquier propagación de talimogene laherparepvec a receptores humanos no deseados es probable que se limite a casos aislados en ubicaciones geográficas remotas. El riesgo de infección generalizada se considera insignificante.

**2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas**

Talimogene laherparepvec no puede persistir fuera de su organismo huésped durante largos períodos de tiempo ni mantener su viabilidad. Como es sensible incluso en condiciones relativamente adversas, se considera muy poco probable que se produzca una propagación en el medio ambiente de fómites, y talimogene laherparepvec rápidamente dejaría de ser viable en las condiciones predominantes. En caso de una exposición accidental a través de una salpicadura en los ojos o las membranas mucosas, enjuague con agua limpia durante al menos 15 minutos. En caso de exposición debido a una herida en la piel o al pinchazo de una aguja, limpie bien el sitio con agua y jabón y / o desinfectante, como hipoclorito de sodio al 1% o Virkon®. Los derrames deben tratarse con un agente virucida y absorbente.

Se pueden descontaminar las zonas que ha frecuentado un paciente recién tratado (su hogar o la sala de tratamiento) aplicando desinfectantes químicos con capacidad viricida.

**3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran estar expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma**

No es necesario descontaminar las plantas, los animales (no humanos) ni la tierra.

**4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable**

No existen planes para aislar un área cuando se produzca una transferencia horizontal entre un paciente que reciba talimogene laherparepvec y un receptor humano no deseado. Se pueden implementar las medidas descritas anteriormente en el apartado J.1 para reducir el riesgo de propagación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boivin G, Goyette N, Sergerie Y, et al. Longitudinal evaluation of herpes simplex virus DNA load during episodes of herpes labialis. *J Clin Virol.* 2006;37(4):248-251.
- Brady and Bernstein. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Research.* 2004;61(2):73–81.
- Chayavichitsilp P, Buckwalter JV, Krakowski AC, et al. Herpes simplex. *Pediatrics in Review.* 2009;30(4):119-129.
- Croughan WS & Behbehani AM. Comparative study of inactivation of herpes simplex virus types 1 and 2 by commonly used antiseptic agents. *Journal of Clinical Microbiology.* 1988;26(2):213-215.
- Drew WL Herpesviruses. In K. J. Ryan, & C. G. Ray (Eds.), *Sherris medical microbiology: An introduction to infectious diseases* (4th ed., pp. 555-576). USA: McGraw Hill. 2004.
- Duffy et al. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nature Reviews Genetics.* 2008;9:267-276.
- Dulbecco R. Production of Plaques in Monolayer Tissue Cultures by Single Particles of an Animal Virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1952;38:747-752.
- Jerome KR & Morrow RA. Herpes simplex viruses and Herpes B virus. In Murray PR (Ed.), *Manual of clinical microbiology* Washington, D.C.: ASM Press. 2007;(9<sup>th</sup> ed):1523-1536).
- Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev.* 2004.
- Miller GG & Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *American Journal of Transplantation.* 2007;7(4):741-747.
- Prince HN & Prince DL. Principles of viral control and transmission. In S. S. Block (Ed.), *Disinfection, sterilization and preservation.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2001;5th ed:543-571.
- Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis : from virus to therapy. *Infectious disorders drug targets.* 2011;11(3):235-250.
- Rudnick and Hoekzema. Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *Am Fam Physician.* 2002;15,65(6):1138-1142.
- Stewart et al. Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect. Dis.* 1995;21(Suppl 1):S114-S120.
- Thompson C, Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now? *Adv Exp Med Biol.* 2011;697:221-230.
- Usatine PA and Tinitigan R. Nongenital Herpes Simplex Virus. *American Family Physician.* 2010;82(9).
- Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis.* 1998;26:541–55.
- Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Research.*